

氏名(本籍)	むか い なお き 向 井 直 樹 (三重県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 1,726 号		
学位授与年月日	平 成 9 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	卵巣摘出による骨吸収 —形成バランスの変化に関する研究—		
主査	筑波大学教授	医学博士	土 屋 滋
副査	筑波大学教授	医学博士	久 保 武 士
副査	筑波大学併任教授 (産業技術融合領域研究所)	工学博士	立 石 哲 也
副査	筑波大学教授	医学博士	山 下 亀 次 郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	濱 野 建 三

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

- 1) 皮質骨形態計測を用いて骨単位における骨吸収量と骨形成量を定量し、骨吸収—骨形成バランスから、卵巣摘出後の骨量減少のメカニズムを検討する。
- 2) 卵巣摘出後とヒトの閉経前後の骨動態を比較し、卵巣摘出モデルがヒトの閉経前後のどの時期に近いかを検討する。
- 3) 卵巣摘出後に活性型ビタミンD誘導体を投与し、骨量減少予防の有効性を検討する。

### (対象と方法)

#### 実験1) 成熟ビーグル犬における卵巣摘出後の皮質骨形態計測

ビーグル犬に卵巣摘出(OVX)と偽手術(SHM)を行い、手術後24週での肋骨皮質骨手術後8週時に形成期にあったオステオンでオステオン径(O. Dm)とハバース管径(H. Dm)を計測した。

#### 実験2) カニクイザルにおける卵巣摘出後の皮質骨形態計測

カニクイザルにOVXとSHMを行い、手術時、手術後16週、32週での肋骨皮質骨のO. Dm, H. Dmオステオンにおける新生骨面積率(NB-ratio)、皮質骨組織におけるハバース管面積率(P-ratio)を計測した。

#### 実験3) カニクイザルにおける卵巣摘出後の動的骨形態計測

OVXとSHMを行ったカニクイザルで、手術時、手術後16週、32週での分面形成面(OS/BS)、分面吸収面(ES/BS)、標識率(MS/BS)、石灰化速度(MAR)、補正石灰化速度(Aj. AR)、骨表面あたりの骨形成率(BFR/BS)を計測した。

#### 実験4) 卵巣摘出ビーグル犬におけるビタミンD誘導体の骨作用評価

OVXを行ったビーグル犬に術直後から0.04 $\mu$ g/kg/dayの26, 27-F6-1, 25(OH)2ビタミンD3を投与し、術後24週でのO. Dm, H. Dmを測定し、実験1)の結果と比較した。

### (結果)

実験1) O. Dmは不変であったが、H. DmはOVXにより有意に拡大した(P<0.01)。

実験2) O. Dm は不変で, H. Dm がOVX 後32週で拡大 ( $p < 0.01$ ) し, SHM 群よりも大きくなった ( $p < 0.01$ )。NB-ratio はOVX 後32週で減少 ( $p < 0.01$ ) し, SHM 群より低値となった ( $p < 0.01$ )。そのため, P-ratio がOVX 後32週で増加 ( $p < 0.05$ ) し, SHM 群より高値になっていた ( $p < 0.01$ )。

実験3) OS/BS は不変であった。ES/BS はOVX 後16週で術前より増加し ( $P < 0.01$ ), SHM 群より高値になった ( $p < 0.05$ )。MS/BS はOVX 後16週で術前より減少し ( $p < 0.01$ ), 32週後に再び増加した。術後16週時と比較すると, OVX 群が低値であった ( $p < 0.05$ )。MAR は不変であったが, Aj. AR とBFR/BS はOVX 後16週で減少し ( $p < 0.05$ ), SHM 群より低値となった ( $p < 0.05$ )。

実験4) 26, 27-F 6-1, 25 (OH) 2 ビタミンD 3 投与群でO. Dm がOVX 群, SHM 群より大きくなったが ( $p < 0.05$ ), H. Dm はSHM 群と同等でOVX 群より小さかった ( $p < 0.01$ )。

(考察)

OVX 後の皮質骨計測ではO. Dm がOVX の影響を受けておらず, OVX による明らかな骨吸収の増加はないと考えられた。しかし, H. Dm の拡大とNB-ratio の減少から, 骨吸収後の骨形成の低下が示唆された。完成したオステオンは非骨化部分が多く, 骨粗鬆化が起きていると推測された。

骨動態評価では, ES/BS は増加, OS/BS とMAR は不変, Aj. AR とBFR/BS は低下した。

この結果から, OVX によるエストロゲン低下により, 骨吸収から骨形成への逆転が停滞すると同時に, 類骨の石灰化機構が障害されると考えた。

このような状態の骨に対して, ビタミンD は骨吸収と骨形成の両者を促進したが, 骨形成をより優位に促進するため, OVX 後の骨減少を防止した。

## 審査の結果の要旨

卵巣機能と骨代謝の関係は, 臨床上重要な問題である。

従来骨代謝の形態学的研究は, 主に海綿骨を中心に骨吸収形成バランスの変化が追跡されてきたが, 本研究は, 皮質骨に対して骨リモデリングの定量的解析をビーグル犬とカニクイザルを用いて卵巣摘出の有無による時間的経過を加えて, 組織学的に検討を行っている。

皮質骨リモデリングの最小単位オステオンと海綿骨の骨梁を構成する最小単位パケットを骨吸収と骨形成の機能単位として, 動的骨形態計測を試み, 卵巣摘出後の時間的因子を加えて, 骨量減少のメカニズムに新しい解析方法を作り上げた点が高く評価される。更に, 骨量減少に対して活性ビタミンD 誘導体を投与し, その影響を組織形態学的に検討し, 骨減少対策への有効性を示唆した点も評価される。

これらの知見は, 今後の臨床応用に貢献すると思われ, 優れた研究と判定された。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。